FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 1108

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

VOTA . BA

Né le 13 Mai 1931, à THAN-PHU (Vietnam)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MYOGLOBINURIES ESSENTIELLES

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

V O T A . B A

Né le 13 Mai 1931 à THAN-PHU (Vietnam)

-:-

Présentée et soutenue publiquement

le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MYOGLOBINURIES ESSENTIELLES

-:-

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2e ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

Iº- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L) BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	DOGNON (A) DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie medicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		F. de GAUDART d'ALLAINES

	MM.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
(Cochin	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M)
(Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vinqent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) GOUINAUD (C) GILLOT (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS(Mlle pr.s.ch. ABELANET (R) BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	BESANCON (F) CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)

MM.

Médecine légale	DEROBERT (L)pr.s.ch. FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Parasitologie	GOLVAN (Y) LAPIERRE (J)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) (Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale	NATALI (J) PELLERIN (J) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARIMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	BARRES (G) DEJOURS (P) DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J)
Physique médicale	CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch. GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie-infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A.)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAROTTE (M) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEPEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) AMELINE (A) pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E), LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE,

Professeur de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES MYOGLOBINURIES ESSENTIELLES

-:-:-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

La présence de myoglobine dans les urines est connue depuis longtemps, puisqu'en 1881, R. FLEICHER décrivait ce qu'il appelait une nouvelle forme d'hémoglobinurie chez l'homme. Avec les progrès de la biochimie et des examens toujours plus fins, on put parler non plus d'hémoglobinurie, mais de myoglobinurie : il s'agissait du passage dans la circulation sanguine, puis dans les urines, de la myoglobine présente dans la fibre musculaire.

On put ainsi mieux connaître les circonstances d'apparition de la myoglobinurie : tout d'abord, les formes secondaires à une destruction plus ou moins massive de tissu musculaire strié, par traumatisme, par intervention chirurgicale. Mais on sut aussi rapidement reconnaître l'existence de myoglobinuries spontanées, survenant en dehors de toute destruction de masses musculaires, tout au plus déclenchées par l'effort, la marche. Ces myoglobinuries paroxystiques spontanées furent décrites dès 1910 ; cependant, elles demeurèrent rarement signalées et en 1956, BOWDEN et ses collaborateurs, qui en apportaient trois cas personnels, ne retrouvaient que 25 observations publiées antérieurement à cette date.

On put préciser alors non seulement les circonstances d'apparition de ces myoglobulinuries spontanées, mais encore leur symptomatologie clinique, et en particulier les manifestations paralytiques aiguës et spontanément régressives dont l'émission de myoglobine urinaire s'accompagne souvent. En 1943, BYWATERS, qui avait décrit le "crush-syndrome" et ses expressions rénales, étudia également la myohémoglobinurie paralytique aiguë humaine. DELANGEN, en 1946, étudiait plus précisément le sort de la myoglobine jusqu'à son élimination urinaire. H. HED, l'année suivante, attirait l'attention sur la forme familiale de la myoglobinurie paroxystique, ce qui donnait au symptôme une signification étiologique peut-être nouvelle. KREUTZEN et collaborateurs, en 1948, rapportent des cas de myohémoglobinurie spontanée humaine. BUCHANAN et STEINER insistent sur la coexistence de l'émission urinaire de myoglobine et sur les manifestations paralytiques, syndrome qu'ils rattachent à la maladie de Betz-Meyer et dont ils apportent un nouveau cas (1951). HIPP et SHUKERS, en 1955, décrivent une observation de myoglobinurie spontanée avec symptômes myotoniques; SCHAAR la même année 1955 apporte une nouvelle observation de myoglobinurie paroxystique. BOWDEN préfère le terme de rhabdomyolyse aiguë récidivante pour désigner la myohémoglobinurie; il est décrit, dans son étude, trois cas nouveaux et un rappel des observations antérieures complète ce travail.

La même année, REINER apporte deux exemples de myoglobinurie idiopathique paroxystique. On peut alors se demander pourquoi le syndrome est considéré comme rare, pourquoi les observations restent peu nombreuses, alors

qu'un même auteur est capable en peu de temps d'en réunir deux ou trois cas. Il faut donc bien admettre que l'affection est plus fréquente qu'il n'apparaît dans la littérature, mais qu'elle est ou bien méconnue, ou bien jugée trop banale pour que tous les cas soient recueillis et publiés.

STAHL, en 1957, montre que la myoglobulinurie peut avoir pour cause une marche prolongée, un exercice physique intense. Cette notion est reprise en 1960 par J.A. HOWENSTINE qui décrit une myoglobinurie provoquée par l'effort et prenant le masque anatomoclinique d'une glomérulonéphrite aiguë. Car le danger rénal est bientôt apparu aux observateurs : il est bien évident que l'élimination par le rein d'une substance inhabituelle dans les urines ne peut à la longue que provoquer des troubles fonctionnels et bientôt aussi des lésions organiques susceptibles d'atteindre le stade de l'irréversibilité. PEARSON et collaborateurs apportent de nouveaux cas en 1957. FITZ insiste sur la forme familiale de la myoglobinurie paralytique paroxystique et en cherche l'origine génétique possible. BLONDHEIM, en 1958, propose un test simple pour objectiver la présence de myo-hémoglobine dans les urines. WHEBY, en 1960, apporte de nouveaux cas de type essentiel, de même que PHILLIPI et KENOYER. ROUILLARD et FRANTZ, de Strasbourg, décrivent la myoglobulinurie humaine essentielle et en cherchent la cause et la pathogénie ; GRUNER à son tour, en 1961, apporte des documents histopathologiques sur la dégénérescence et la regénérescence musculaire qui accompagne la myoglobinurie.MASSON et J. CAMBIER enfin, viennent de faire des myoglobinuries une étude d'ensemble, en insistant cependant surtout sur les formes essentielles et pa-

roxystiques, et en passant rapidement sur les formes secondaires, symptomatiques, beaucoup moins intéressantes du point de vue pathogénique.

En effet, les myoglobinuries dites secondaires ne représentent qu'un épiphénomène au cours d'affections fort diverses mais sans difficultés diagnostiques, et qui vont du traumatisme avec écrasement musculaire (BYWATERS), à l'électrocution par un courant à haute tension, en passant par les obstructions artérielles génératrices de nécrose musculaire étendue, en particulier concernant l'artère tibiale antérieure.

Dans les formes primaires, dites encore essentielles ou idiopathiques, par contre, on se trouve devant un syndrome comportant des signes urinaires, des manifestations musculaires douloureuses. motrices, des possibles complications rénales. Des dénominations diverses ont été appliquées aux myoglobinuries essentielles :

- myoglobinuries paralytiques,
- myoglobinuries paroxystiques idopathiques, ou essentielles
- et aussi rhabdomyolyses récurrentes (BOWDEN & JACKSON).

Jusqu'en 1924, et depuis 1911 avec les travaux de MEYER-BETZ, on pensait qu'il s'agissait d'hèmoglobinurie et non de myoglobulinurie pour expliquer la pigmentation des urines. On faisait intervenir un facteur toxique ou une infection, pour expliquer et l'atteinte musculaire, et l'hémolyse. GUNTHER eut le mérite en 1924, en décrivant la troisième observation de la littérature, de montrer que le pigment responsable de la coloration des urines était non pas l'hémoglobine,

mais une substance en tous points identique au pigment musculaire. C'est pourquoi il appela le symptôme "myoglobinurie".

Dans leur toute récente étude, MASSON et CAMBIER insistent sur la rareté du syndrome, dont ils n'ont pu réunir qu'une soixantaine de cas publiés antérieurement à 1962. Mais tous les auteurs admettent que l'affection est certainement beaucoup moins rare que la littérature ne semble le prouver. La définition actuelle est la suivante :

La myoglobinurie apparaît à la suite d'une nécrose musculaire spontanée, déclenchée sans cause apparente, au plus à l'occasion d'un effort. Les accès myoglobinuriques s'accompagnent de douleurs musculaires, d'un déficit moteur, intéressant surtout les membres inférieurs ; la nécrose persiste entre les accès, alors que les troubles moteurs disparaissent. L'évolution peut être mortelle, par paralysies respiratoires, par atteinte des muscles innervés par les nerfs bulbaires, par atteinte rénale enfin, une néphrose myoglobinurique pouvant entraîner une anurie fatale.

Dans un tiers des cas enfin, la maladie a débuté dans l'enfance, et son caractère familial est actuellement discuté. L'affection diffère des myopathies.

o

Tablant sur l'ensemble des observations antérieurement décrites, nous nous proposons de reprendre le syndrome des myoglobinuries essentielles, et d'en envisager successivement :

- les aspects cliniques, myalgies, déficit moteur, signes généraux, pigmentation des urines, évolution, enfin syndrome biologique contemporain de la crise aiguë ; nous en verrons également les formes familiales ;

- les aspects anatomopathologiques, tant au niveau du muscle que du rein ;

- les aspects étio-pathogéniques, encore que le mécanisme de déclenchement des poussées myoglobinuriques reste obscur ;

- enfin, les éléments du diagnostic positif et du diagnostic différentiel, la présence de la myoglobine dans les urines donnant d'ailleurs un élément positif indiscutable et facilement acquis.

-:-

- II -

ETUDE CLINIQUE

-:-

Toutes les observations de myoglobinurie essentielle sont cliniquement superposables. Cependant, si le sexe masculin prédomine nettement, avec 13 femmes pour 47 hommes dans la série de 60 cas collationnés par CAMBIER, l'âge du début de la maladie est très variable, ce qui donne à la symptomatologie et à l'évolution ultérieure des différences sensibles. On peut d'ailleurs se demander, à la lumière des cas familiaux dans quelle mesure les troubles, larvés, méconnus, ne remontent pas à la première enfance. Toujours est-il que les enfants constituent une proportion importante des malades. Plus d'un quart des observations en effet mentionne, pour les premiers symptômes, un âge inférieur à dix ans. Les enfants les plus jeunes avaient un an, lors de la première attaque. Dans plus d'un tiers des cas également, les malades ont entre 10 et 20 ans, lors des premières manifestations. Les cas décrits chez des sujets de plus de 50 ans sont l'exception et ne représentent guère que 5 pour cent de l'ensemble des observations. Peut-être doit-on faire intervenir, nous y reviendrons, le rôle déclenchant de l'exercice physique , qui perd de son importance avec l'âge. La mortalité, non négligeable puisqu'elle semble observée dans plus de 25 pour cent des cas, ne doit pas être rendue responsable de la rareté

des cas de plus de 50 ans, car si l'évolution doit être fatale, elle l'est souvent précocement, parfois dès le premier accès. Disons cependant que le danger essentiel de l'évolution est d'ordre rénal, sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë sur laquelle nous aurons à revenir, tant pour l'histopathologie que pour la pathogénie du syndrome qui nous occupe.

A vrai dire, l'âge du début réel de l'affection est difficile à préciser ; dans la plupart des cas en effet, nous constatons que les épisodes myoglobinuriques, spectaculaires et qui ne sauraient passer inaperçus, surtout chez l'enfant ont souvent été précédés et cela pendant de longues années parfois, de manifestations musculaires anormales, pour lesquelles aucune cause n'a été reconnue.

L'accès aigu, qui comporte à la fois la pigmentation des urines, et les phénomènes d'allure paralytique, débute brutalement, sous la forme de douleurs musculaires, intéressant généralement les membres inférieurs, quadriceps, mollet, et aussi les muscles paravertébraux. Il est rare de noter des myalgies occupant le territoire des membres supérieurs. L'examen révèle à ce momoent de l'évolution des manifestations objectives, sous la forme d'une dureté, d'une tension des muscles intéressés ; la pression à ce niveau réveille la douleur. Il s'y ajoute des troubles moteurs à type de déficit, d'impotence plus ou moins importante, puisqu'elle peut aller jusqu'à la paralysie véritable ; souvent cependant elle se limite à un déficit moteur discret. Ici aussi, l'atteinte motrice intéresse électivement la musculature des membres inférieurs ; plus rarement, elle frappera les muscles du tronc, les muscles respiratoires,

et enfin les membres supérieurs. On constate non exceptionnellement une diminution des réflexes ostéo-tendineux, qui dans quelques observations, ont même été trouvés abolis. Mais toutes les explorations neurologiques donnent des réponses normales.

L'accès aigu, à la fois myoglobinurique et moteur, peut s'accompagner de signes généraux fréquemment décrits :

- une fébricule, mais parfois aussi une hyperthermie élevée ;

- une sensation subjective de malaise, des frissons ;

- des manifestations digestives, sous forme de douleurs abdominales, de vomissements ;

- une élévation de la leucocytose, atteignant 10.000 G.B. dans un tiers des cas, mais parfois beaucoup plus massive ;

- à la suite des douleurs musculaires, et en moyenne dans les douze heures consécutives, les urines prennent une couleur sombre qui impose l'examen et affirme le diagnostic. Mais la myoglobinurie apparaît dans les délais variables par rapport aux premiers signes myalgiques : en une heure, ou plusieurs jours après eux.

Dans la grande majorité des cas, l'accès aigu évolue sur le mode bénin, avec atténuation puis disparition des douleurs musculaires, régression parralèle des troubles moteurs, retour à la normale de la coloration des urines, en un ou deux jours, parfois cependant davantage, si la crise a été grave.

A cette évolution bénigne, il faut toutefois opposer les formes mortelles, qui sem-

blent représenter un quart des cas publiés. Dans la moitié environ des formes fatales, la mort a été provoquée par le premier accès. Elle dérive soit d'une insuffisance rénale aiguë, nous l'avons dit, soit d'une atteinte respiratoire.

Quant au rythme et à la répétition des accès aigus, ils varient largement d'une observation à l'autre. Dans la moitié des cas rapportés, on n'a enregistré qu'un seul accès. Dans les autres cas, les accès répétés restent généralement espacés. Parfois encore, ils sont rapprochés.

Los observateurs sont frappés par la fréquence du retour complet à la normale entre les accès, ou après un accès unique. Pourtant l'examen peut objectiver une certaine atteinte permanente de la musculature : un certain degré de déficit moteur, de fatigabilité accrue, d'amyotrophie, et même parfois de pseudo-hypertrophie musculaire.

Dans un cinquième des cas décrits, on trouve une amyotrophie sans pseudo-hypertrophie, ce que l'on a considéré comme l'expression de dystrophie musculaire progressive avec myoglobinurie ; chez ce type de malades, il n'est pas rare de trouver des cas familiaux de dystrophie musculaire, mais sans myoglobinurie. Pour REINER, c'est la myoglobinurie paralytique qui rend compte de ces dystrophies musculaires, peut-être parce que des lésions de nécrose musculaire produites lors de l'accès aigu ont persisté, sans réparation, peut-être aussi parce que chez ces malades, des atteintes musculaires se sont constituées silencieusement, sans avoir eu besoin des accès aigus et spectaculaires de myoglobinurie. De fait, dans les

familles de certains de ces malades, on trouve des cas de dystrophie musculaire sans myoglobinurie ; de même, nous l'avons dit, il n'est pas exceptionnel d'observer des manifestations musculaires apparaître pendant les années qui précèdent la crise aiguë de myoglobinurie.

Ainsi, dans les formes caractéristiques, on peut dire que la myoglobinurie paroxystique essentielle se caractérise cliniquement par :

- un début brusque de douleur et de sensibilité musculaire, intéressant surtout le plus fréquemment les extrêmités inférieures ;

- l'atteinte varie, d'une simple gêne disparaissant au repos, jusqu'à un processus sévère pouvant entraîner un syndrome pseudo-paralytique intéressant tous les muscles du squelette, c'est-à-dire l'ensemble de la musculature striée (d'où le terme de rhabdomyolyse aiguë récidivante) ;

- l'apparition dans les urines de la myoglobine dans les heures qui suivent le début musculaire , donnant aux urines une coloration allant du brun clair au rouge sombre ;

- la disparition habituelle de la douleur et de la sensibilité en quelques jours sous l'action du repos. Il est rare que la dégénérescence musculaire atteigne une gravité telle que l'évolution soit mortelle (cas de BOWDEN), mais l'insuffisance rénale aiguë a été signalée dans les cas de HIPP, de REINER, de BOWDEN, et représente un gros risque vital.

o

Il nous faut maintenant considérer les formes familiales de la myoglobinurie essentielle paroxystique :

ROUILLARD, FRANTZ, MASIUS, NOEL et WELHEIM viennent de présenter une observation de myoglobinurie essentielle paroxystique survenue sans aucune cause déclenchante connue, chez un malade de 25 ans ; or, les deux frères du malade présentaient des troubles moteurs.

REINER, à partir de deux observations personnelles et de 21 cas collectionnés dans la littérature antérieure à 1956, trouve chez certains parents non myoglobinuriques des malades des atrophies musculaires.

FITZ signale que la forme familiale est trouvée dans environ 50 pour cent des cas rapportés jusqu'ici.

En réalité, notre enquête ne nous permet pas de trouver fréquemment un caractère familial ; seuls l'illustrent les cas rapportés par LOUW et NIELSEN, par HITTWAIR, par HED, par WISSLER, par ACHESON et MAC ALPINE, par BOWDEN, par FITZ, enfin par WHEBY et MILLER.

Nous avons dit que certains auteurs se croient autorisés à parler de myoglobinurie paroxystique familiale lorsque chez les parents du malade sont trouvées des dystrophies musculaires, sans pigmentation urinaire. L'étude des cas familiaux montre d'ailleurs diverses modalités de transmission récessive, mais aucun exemple de transmission sur le mode dominant. Dans certains cas familiaux, on trouve une transmission se faisant sur le mode récessif autonomique :

dans une fratrie, les sujets masculins et les sujets féminins sont également frappés; mais on trouve aussi des cas de transmission sur le mode récessif lié au sexe : dans ce cas alors, la myoglobinurie ne frappe que les sujets de sexe masculin, mais se transmet par les sujets de sexe féminin.

Nous n'avons pas trouvé d'exemple de transmission de la maladie sur le mode dominant.

Ces cas familiaux ont permis d'avancer une hypothèse pathogénique intéressante encore que non confirmée : il s'agirait d'une anomalie biochimique congénitale de la fibre musculaire encore qu'un facteur exogène ne soit pas exclu pour la réalisation de la maladie ainsi favorisée par un terrain particulier. MASSON et CAMBIER ont rappelé à ce sujet que d'autres affections non musculaires d'ailleurs, correspondent à un déficit enzymatique congénital mais ne se réalisent qu'à la faveur d'une agression exogène : tel est le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, responsable de manifestations hémolytiques à partir du moment où un facteur déclenchant intervient, que ce soit l'effet de certaines drogues thérapeutiques, ou l'ingestion de fèves.

-:-

- III -

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

-:-

Trois aspects différents du syndrome de myoglobinurie essentielle paroxystique sont à considérer sous l'angle anatomo- (ou histo-) pathologique :

- la lésion de la fibre musculaire,
- la lésion rénale,
- le syndrome biologique.

°

La lésion de la fibre musculaire :

Un certain nombre de cas ont comporté une étude histologique des muscles, soit par biopsie intra-vitam, soit, plus rarement lors de la vérification nécropsique dans les quelques cas d'évolution fatale.

Les résultats sont inconstants et vont d'aspects normaux à des atteintes de nécrose intense. On trouve assez souvent chez le malade ayant fait un accès myoglobinurique des

lésions étendues, disséminées, importantes. Au niveau de certaines fibres, on trouve en effet un aspect de nécrose, d'intensité variant depuis l'effacement de la striation jusqu'à la vacuolisation. A cette nécrose segmentaire s'associent souvent des images de régénération. GRUNER a bien décrit ces aspects, au niveau d'une biopsie de myoglobinurie paroxystique en phase critique :

on trouve alors une dégénérescence cireuse massive des muscles ;

une biopsie pratiquée huit jours plus tard montre le muscle envahi par des macrophages. L'étude au microscope électronique révèle l'origine musculaire des macrophages et aussi le mode de régénérescence du muscle détruit : cavitation, évacuation des produits de dégénérescence, limitation des vacuoles, formations de nouvelles fibrilles en plein muscle, ou dans la zone marginale. Cette régénérescence d'un muscle partiellement détruit explique la rapidité de la récupération.

Il faut souligner l'absence de réaction inflammatoire, et en particulier l'aspect normal des vaisseaux.

Dans certains cas, la biopsie ne montre que des lésions discrètes, ou même des images absolument normales, ce que l'on peut expliquer :

- soit par un stade évolutif assez avancé pour que soit atteinte la régénérescence,

- soit par le siège d'une biopsie effectuée dans une partie saine du muscle,

- soit enfin par un processus pathologique particulier, dont les effets seraient limités au départ de la myoglobine, sans que soit altérée la morphologie des fibres musclaires.

o

La lésion rénale

Cliniquement, il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë, voire même d'un tableau de glomérulonéphrite aiguë qui risque parfois de soulever des difficultés de diagnostic différentiel. Dans une série de 18 cas de jeunes gens ayant présenté, à la suite d'efforts sportifs (saut) :

- une myoglobinurie dans 8 cas,
- une albuminurie dans les 18 cas,
- une pyurie dans 2 cas,
- une hématurie dans la moitié des cas,
- des hématies dans un tiers des cas,
- une poussée fébrile dans un tiers des cas,
- des douleurs lombaires et des vomissements,
- enfin dans tous les cas, une tuméfaction douloureuse des quadriceps.

Chez quelques malades, une biopsie rénale a été pratiquée.

1. biopsie faite au 10ème jour de l'évolution: les lumières tubulaires sont encombrées de débris de pigment brunâtre ; des lésions de nécrose frappent les cellules contournées. Le seul glomérule présent sur le fragment semble normal. Le diagnostic anatomopathologique est : néphrose hémoglobinurique.

2. Une biopsie rénale à l'aiguille a été faite quatre mois après l'accès aigu. Sur les dix glomérules qu'elle contient, plusieurs contractent des adhérences entre eux et la capsule . A partir de quelques glomérules, des hématies ont extravasé dans l'espace intercapsulaire. On n'observe pas de cylindres et l'epithelium tubulaire semble normal. Le diagnostic anatomopathologique est : glomérulonéphrite subaiguë modérée.

3. une biopsie rénale à l'aiguille a été pratiquée 90 jours après l'accès aigu ; l'aspect est normal, à l'exception d'un tubule dilaté dont la lumière contient un cylindre granuleux brunâtre. L'epithelium du tubule dilaté est extrêmement aminci, et rappelle le stade initial de la régénérescence. Le specimen ramené contenait 18 glomérules. Le diagnostic anatomopathologique a été : néphrose hémoglobinurique.

Quelle est la nature de la lésion rénale ?

On sait, sur des données expérimentales (MILLER et collaborateurs) que l'injection intra-veineuse d'hémoglobine exerce des propriétés vaso-constrictives au niveau du rein. Mais on ignore si la myoglobine a elle aussi le pouvoir de provoquer une vaso-constriction rénale. Certes, tout processus qui lèse les muscles de façon assez sévère pour entraîner une myoglobinurie peut aussi bien être à l'origine de la libération d'autres substances dans le sang, par exemple : les transaminases, le triphosphate adénosine ATP, l'aldolase, l'acide lactique, etc... Une de ces substances au moins, l'ATP, s'est montrée dotée d'un effet physiologique nocif pour le rein , avec hypotension.

Les anomalies urinaires sont surtout marquées pendant la période de forte pigmentation, il est donc possible que ces anomalies proviennent d'une vaso-constriction rénale transitoire, provoquée par l'hémoglobine et peut-être par d'autres substances d'origine musculaire. La perte de plasma à l'intérieur des muscles lésés entraînerait une réduction du volume sanguin, ce qui pourrait contribuer à la lésion rénale.

Les biopsies rénales effectuées par HOWENSTINE chez des malades myoglobinuriques ont donc fourni des signes évidents d'atteinte tubulaire caractérisque d'insuffisance rénale aiguë. De fait l'évolution clinique correspondante a été celle d'une insuffisance rénale aiguë typique, sans azotémie, sans oligurie dans un autre cas.

Certains malades présentent une albuminurie persistante avec hématurie microscopique intermittente. Dans un tel cas, la biopsie rénale offrait l'aspect d'une glomérulonéphrite subaiguë.

o

En dehors de ces aspects histopathologiques tant rénaux que musculaires, la myoglobinurie paroxystique essentielle s'accompagne souvent de perturbations biologiques, tant urinaires qu'hématologiques :

Le syndrome biologique au cours des accès peut comporter une diminution de la creatininurie, avec apparition de créatinurie. Certains malades présentent une élévation de la kaliémie. Il est difficile de donner à cette hyperkaliémie une signification précise, du fait de la fréquente coexistence d'insuffisance rénale. PEARSON, KOREIN, ont trouvé dans le serum de leurs malades une augmentation notable du taux de divers enzymes. On serait alors enclin à penser que, outre la myoglobine, d'autres constituants du muscle seraient suscpetibles de passer dans la circulation sanguine, par exemple la transaminase oxalo-acétique, l'aldolase, la phosphohexokinase.

-:-

- IV -

ETUDE ETIOPATHOGENIQUE

-:-

Lorsqu'on parle des formes essentielles de la myoglobinurie paroxystique, on exclut les facteurs étiologiques tels que ceux qui déterminent des mortifications étendues du tissu musculaire, traumatismes, interventions majeures, susceptibles de déterminer des nécroses et donc une élimination urinaire des constituants musculaires.

Pourtant, le terme d'essentiel ou d'idiopathique représente en fait l'aveu d'une ignorance des causes étiologiques qui ont provoqué la myoglobinurie. Il est curieux de noter que l'on considère comme essentielles les myoblobinuries survenant à la suite d'une grosse fatigue musculaire : marche , saut, compétition sportive. On se rapproche ainsi de l'albuminurie orthostatique, et la station debout prolongée, la lordose, invoquées ici, l'ont été également pour expliquer certaines myoblobinuries "essentielles".

A vrai dire, il faut une cause déclenchante agissant peut-être sur un terrain favorisant;

car la grande majorité des sujets, normaux, ne font pas de myoglobinuries paroxystiques idiopathiques, quelles que soient les conditions favorisantes dans lesquelles ils se trouvent placés, et qui, pour d'autres individus, suffiraient bien à permettre la réalisation du syndrome.

Nous en arrivons ainsi à admettre que même dans ces formes primitives, une anomalie jusque là silencieuse est présente, qui ne s'extériorisera qu'à la faveur d'une influence déclenchante, nocive pour ce terrain prédisposé, mais inoffensive pour la majorité des individus, normaux, eux.

En fait, la pathogénie de la myoglobinurie paroxystique essentielle, avec ses manifestations pseudo-paralytiques, reste controversée, car elle ne peut s'appuyer sur aucun fait absolu. Il est certes établi qu'à l'origine, la myoglobine de la fibre musculaire se libère, pour passer dans le sang circulant puis gagner le rein, pour s'éliminer, finalement, dans l'urine où son taux s'élève. Mais cette explication ne fait que déplacer le problème pathogène, qui reste entier en ce qui concerne le pourquoi et le comment de cette libération de la myoglobine à partir de la fibre musculaire. Les étiologies responsables de cette libération sont certainement nombreuses et le mécanisme de cette libération doit différer selon les cas. C'est ainsi qu'en gros, on peut déjà envisager deux circonstances différentes :

celle dans laquelle la libération de la myoglobine se fait à partir d'une fibre musculaire saine, morphologiquement normale ;

celle, bien connue dans les formes secondaires, post-traumatiques en particulier, dans laquelle la myoglobine quitte une fibre musculaire pathologique, nécrosée.

Mais dans les deux hypothèses, la libération de la myoglobine ne fait que traduire sur des apparences le processus se déroulant à l'intérieur de la fibre musculaire : en d'autres termes, ce départ de la myoglobine traduit le trouble, mais ne l'explique pas, et en particulier, il ne doit pas être considéré comme responsable de la symptomatologie observée, manifestations musculaires cliniques, lésions histologiques.

C'est pourquoi on a été amené à envisager, malgré le caractère essentiel, idiopathique des formes que nous étudions ici, l'intervention de facteurs déclenchants, soit exogènes, soit endogènes. On revient alors à l'hypothèse évoquée plus haut et selon laquelle les conditions mêmes de l'affection sont présentes chez ces malades, mais pour l'extérioriser, il faut qu'agissent sur ce terrain conditionné au préalable, des influences déclenchantes. Ces influences pourraient être une agression d'origine exogène : infectieuse, toxique, ou un état endogène préalable rendant anormale la fibre musculaire, l'anomalie étant alors vraisemblablement congénitale, et même familiale. Mais sa révélation ne se ferait qu'à la faveur de certaines influences exogènes.

Des formes épidémiques de myoglobinurie ont été décrites à plusieurs reprises ; dans les cas sporadiques, le rôle d'un facteur exogène ne saurait être écarté, encore que la notion d'une anomalie de la fibre musculaire n'en soit pas pour autant exclue, en particulier dans les évolutions récidivantes.

Il ne serait pas impossible que, aussi bien qu'il existe des hémoglobines anormales, il puisse exister des myoglobines anormales. Pourtant, aucun différence entre la myoglobine des sujets indemnes et la myoglobine des sujets atteints par le syndrome n'a pu jusqu'ici être établie. Sur le plan biochimique et histochimique, des perturbations seront peut-être constatées, en particulier au niveau de l'activité phosphorylasique du muscle qui a été reconnue déficitaire dans certaines affections, syndrome de Mac Ardle en particulier. Mais ce déficit en phosphorylase est loin d'être constant, comme le prouverait l'observation de BERENBAUM, qui a établi la disparition pratiquement totale du glycogène musculaire.

Mais même si l'on retient l'hypothèse d'une anomalie sans doute congénitale de la fibre musculaire, elle n'exclut pas pour autant l'intervention d'un facteur exogène, simplement celui-ci acquiert un pouvoir pathogène qu'il n'avait pas sur une fibre musculaire au départ normale.

Il faut certainement faire une différence pathogénique entre les cas comportant des accès d'apparition spontanée, et ceux dans lesquels le paroxysme survient à la suite d'un effort physique, parfois d'ailleurs très minime, marche, saut, mais aussi compétitions et entraînements athlétiques. On se trouve alors devant une forme assez particulière, intéressant, du fait même de son étiologie, des adolescents et adultes jeunes, de sexe masculin. Ici l'évolution n'est habituellement pas récidivante. et les lésions intéressent surtout le rein, les nécroses musculaires graves n'étant observées que dans les accès survenus vraiment spontanément.

FITZ qui étudie surtout les formes familiales constate sur le plan histopathologique une dégénérescence des cellules tubulaires, des cylindres anormalement nombreux déposés dans les tubes contournés ; si l'étiologie de la maladie lui semble inconnue, ses rapports avec un trouble métabolique au niveau des hydrates de carbone, la porphyrie, la dystrophie musculaire progressive, lui semblent possibles.

STAHL place la myoglobinurie paroxystique essentielle dans le cadre des formes paroxystiques d'hémoglobinurie :

- hémoglobinurie paroxystique de type syphilitique ;

- hémoglobinurie paroxystique nocturne de l'anémie hémolytique chronique, maladie de Marchiafava-Micheli ;

- favisme, par hypersensibilité aux produits faviques ;

- hémoglobinurie de la marche et d'une façon générale consécutive aux exercices physiques ;

- hémoglobinuries toxiques diverses, des infections graves, de certaines intoxications, d'incompatibilité transfusionnelle ;

- enfin, myoglobinurie ou hémoglobinurie paralytique.

Les premiers cas connus furent ceux qui dépendaient de la position debout, avec marche ou course. On avait même incriminé une lordose lombaire, ou une position lordotique, comme facteur adjuvant.

Ces hypothèses furent d'ailleurs infirmées, en particulier à la suite de l'observation de CHAIKEN qui vit survenir une hémoglobinurie après natation. Mais la notion d'effort musculaire persistait jusqu'à ce que ce même malade fasse un accès au repos.

Le mécanisme de l'hémoglobinurie reste inconnu, écrit STAHL, mais on fait généralement intervenir la destruction intravasculaire du sang, ce qui détache et libère l'hémoglobine des hématies détruites, et la fait apparaître dans le plasma : d'où hémoglobinémie accrue. Mais STAHL pense qu'en cas d'exercice physique violent, il se produit une rupture des fibres musculaires, ce qui libère la myohémoglobine dans le plasma sanguin. De là, elle est éliminée par le rein, et donne aux urines cette coloration sombre qui permet le diagnostic. Ce syndrome doit alors être appelé "myohémoglobinurie d'effort".

Il n'est pas surprenant que le filtre rénal ayant à faire face à des quantités accrues de myoglobuline, en subisse les conséquences; celles-ci s'expriment à des degrés divers, oligurie, azotémie, nécrose des cellules tubulaires. Dans les formes essentielles, et si l'accès reste unique, on peut espérer que l'atteinte rénale restera minime, et, surtout, réversible. Dans le cas contraire, accès grave, ou renouvelé, l'insuffisance rénale risque d'évoluer, et les cas mortels sont souvent rattachés à cette cause.

-:-

- V -

ETUDE DIAGNOSTIQUE

-:-

La coexistence de phénomènes musculaires, douloureux et moteurs et de l'émission d'urines pigmentées, doit pouvoir rapidement orienter le diagnostic vers celui d'une myoglobinurie essentielle paroxystique. Pourtant, des techniques biochimiques ont été appliquées à l'examen de ces urines foncées, rougeâtres ou brun-noir.

La réaction à la benzidine, de réalisation simple, offre de bonnes possibilités d'orientation. Si elle est positive, en effet, et si l'examen microscopique a montré qu'il ne s'agissait pas d'une hématurie, on peut conclure que l'urine contient soit de l'hémoglobine, soit de la myoglobine. Pour départager cette alternative, on examinera le plasma sanguin. Il reste en effet clair en cas de myoglobinurie, alors qu'il prend une coloration foncée s'il s'agit de myoglobinurie. Les deux pigments connaissent en effet des modes d'élimination urinaire différents. On sait que l'hémoglobine ne gagne l'urine que si son taux dans les plasma est très élevé, c'est-à-dire supérieur aux quantités qui donnent au plasma une coloration sombre.

Mais c'est l'inverse qui se produit en cas de myoglobine, pigment qui passe dans les urines alors même que son taux s'est peu élevé dans le plasma sanguin. Il existe donc des seuils d'élimination rénale différents pour les deux substances, ce qui s'explique par leurs poids moléculaires respectifs. Par ailleurs un autre élément pourrait expliquer cette différence de comportement : l'hémoglobine est liée à une protéine plasmatique, la myoglobine n'est pas liée à une protéine plasmatique.

La spectroscopie permet de caractériser avec précision la myoglobine, encore que les deux bandes d'absorption des deux pigments soient très proches. Mieux vaut donc recourir à l'électrophorèse sur papier, puisque la mobilité électrophorétique de la myoglobine est environ la moitié de celle de l'hémoglobine (MASSON et CAMBIER).

L'ultracentrifugation, l'ultrafiltration, mise au point récemment, permettent avec précision la distinction entre les deux substances.

PHILLIPPI et collaborateurs pensent que le diagnostic doit être suspecté lorsque les réactions à la benzidine ou au gaiacol sont positives dans les urines, en l'absence d'hématies et en présence d'albuminurie et de cylindrurie, non constantes d'ailleurs. Si des globules rouges sont trouvés dans l'urine , il faut suspecter une atteinte du néphron inférieur par un processus néphrosique, et rechercher une élevation de l'azotémie et d'autres signes d'insuffisance rénale aiguë.

On a parfois observé des élévations de la transaminase et de la créatinine sériques,la bilirubinémie est généralement normale.

Nous avons dit que la myoglobine différait de l'hémoglobine en cela qu'elle possède une fraction globine beaucoup plus petite. Les deux pigments contiennent une proportion égale de fer, cependant la myoglobine ne contient qu'un atome de fer par rapport à l'hémoglobine qui en contient quatre. Le poids moléculaire de la myoglobine est d'environ 17 500 alors que celui de l'hémoglobine est de 68 000. Ce qui intervient dans la différence du seuil rénal des deux pigments :

20 mg pour cent environ pour la myoglobine, et 100 mg pour cent pour l'hémoglobine.

L'identification spectrophotométrique, techniquement difficile l'électrophorèse sur papier, une coloration par le peroxyde de benzidine, enfin le test de Bondheim, doivent pouvoir préciser le diagnostic de myoglobinurie.

Cette technique de BLONDHEIM et collaborateurs repose sur l'identification du pigment anormal, rouge dans l'urine fraîchement émise, comme étant une protéine : la myohémoglobine. Il devient rapidement brun ou noir : c'est alors la met-myohémoglobine. Il faut ensuite exclure la présence d'autres pigments anormaux de nature non protéinique, en ajoutant à 1 ml d'urine, 3ml d'acide sulfosalicylique à 3 p. cent, en mélangeant, filtrant ou centrifugeant.

Dans un second temps, à 5ml d'urine, on ajoute 2,8 g de sulfate d'ammonium, on dissout en mélangeant : l'urine est ainsi à 80 pour cent de saturation. On la filtre ou on la centrifuge. Si le filtrat présente la coloration anormale, il s'agit de myohémoglobine (met-myohémoglobine). Si le mélange ne présente que la couleur normale de l'urine, c'est que le pigment précipité est de l'hémoglobine. Ce test est applicable et aux urines récemment émises, et aux échantillons d'urine conservés. Dans ce cas, l'urine doit être amenée à un pH = 7,0 ou 7,5 par l'hydroxyde de sodium dilué, et mise en glacière. L'urine ainsi conservée peut encore donner un test positif pour la myoglobine au bout de deux mois.

BLONDHEIM et ses collaborateurs ont appliqué ce test à deux cas de myoglobinurie essentielle paroxystique ; dans un de ces cas, l'urine était acide, et dans l'autre alcaline. La présence de myohémoglobine a été confirmée par spectrophotométrie et par électrophorèse sur papier dans les deux cas. Appliqué à cinq cas d'hémoglobinurie, le test a répondu correctement. La méthode est basée sur la différence de solubilité, ce principe ayant été appliqué depuis longtemps déjà pour extraire l'hémoglobine au cours de la préparation de myohémoglobine du muscle. A la saturation de 80 pour cent par le sulfate d'ammonium, l'hémoglobine précipite complètement avec la myohémoglobine dénaturée, mais de faibles quantités seulement de myohémoglobine dénaturée sont ainsi précipitées. A la saturation de cent pour cent, la myoglobine est totalement précipitée en même temps que des quantités élevées de pigment urinaire normal. Le test n'est applicable que lorsque le pigment

anormal a été constaté protéinique par l'épreuve à l'acide sulfosalicylique. La constatation de la nature protéinique du pigment permet d'éliminer la porphyrinurie, l'alcaptonurie, et les médicaments et colorants comme causes de la pigmentation anormale de l'urine. Le test n'est pas seulement utilisable dans la confirmation du diagnostic de myoglobinurie, mais il peut également être employé pour aider à définir plus nettement l'entité clinique de la myohémoglobinurie d'effort, dont certains cas ont certainement été étiquetés hémoglobinurie d'effort.

Un diagnostic différentiel important enfin est celui de glomérulonéphrite aiguë. Certes, l'hématurie, l'albuminurie, la présence d'hématies, tous signes trouvés plus ou moins souvent dans la myoglobinurie d'effort sont susceptibles de figurer, à titre de symptômes classiques, dans la glomérulonéphrite aiguë. Chez un sujet ayant effectué récemment des exercices musculaires importants, il est essentiel de ne pas attribuer la coloration sombre des urines à la présence d'hématies ou à un état de déshydratation, avant de poursuivre les examens. Si cette urine pigmentée contient de la myoglobine, le diagnostic de glomérulonéphrite aiguë n'est vraisemblablement pas exact. Ces notions s'appliquent également aux formes de myoglobinurie paroxystique survenue en dehors de toute notion d'effort. On saura faire figurer les résultats des examens d'urine dans le contexte anatomoclinique de douleur et troubles moteurs musculaires, éventuellement d'aspects histologiques particuliers de la fibre musculaire et du rein. On saura aussi étudier

les taux d'antistreptolysine O dans le serum, qui doivent être normaux ; des frottis et cultures de prélèvements pharyngés, qui doivent être négatifs, sans antécédents de pharyngite.

Malgré la possible gravité de certaines évolutions, on ne paraît pas avoir encore envisagé de traitements préventifs et curatifs de la myoglobinurie paroxystique essentielle...

-:-

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I - L'apparition dans les urines de quantités plus ou moins élevées de myoglobine peut se produire dans des circonstances étiologiques fort diverses, mais ayant en commun une destruction étendue de tissu musculaire, par traumatisme, intervention chirurgicale, intoxication ou infection : d'où l'élévation du taux d'abord plasmatique, puis urinaire, de ce pigment qui donne aux urines une coloration brun sombre ou rougeâtre.

II - Mais cette myoglobinurie peut se produire spontanément, en dehors de toute cause exogène ou endogène décelable : c'est alors la forme dite essentielle, d'évolution paroxystique, les accès s'accompagnant de douleurs, de troubles moteurs, en particulier au niveau des muscles des membres inférieurs, plus rarement du tronc, exceptionnellement des membres supérieurs.

III - L'évolution du syndrome est variable : début dès la petite enfance, ou seulement chez l'adulte jeune ; crise unique, ou accès renouvelés ; régression spontanée,

mais parfois aussi terminaison fatale, attribuable à une insuffisance rénale aiguë, le plus souvent, par insuffisance respiratoire, rarement.

IV - Sur le plan anatomopathologique, on a pu, sur biopsies ou sur vérification anatomique, objectiver des altérations du type nécrose, des dépôts de pigment, au niveau de la fibre musculaire, au niveau des tubes rénaux. Mais ces altérations semblent inconstantes et leur pathogénie exacte a été controversée. On peut admettre qu'un trouble initial, voire congénital, existe au niveau enzymatique, et qu'il ne se révèle qu'à la faveur d'une intervention exogène ou endogène (effort excessif, infection) : ce qui expliquerait les cas familiaux. Mais dans la forme dite essentielle, où manquent précisément ces facteurs déclenchants, la pathogénie demeure obscure.

V - Le diagnostic se fait sur la notion de douleurs musculaires et de troubles moteurs s'accompagnant d'émission d'urines pigmentées. L'électrophorèse, la spectrophotographie, les tests colorimétriques et biochimiques permettent d'identifier le pigment et de le distinguer de l'hémoglobine et des autres substances, médicamenteuses, colorantes, susceptibles de donner aux urines cet aspect. On ne semble guère avoir envisagé jusqu'ici de traitement préventif et curatif des paroxysmes de myoglobinurie essentielle.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN-MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

- VII -

BIBLIOGRAPHIE
-:-

S.H. BLONDHEIM, E. MARGOLIASH, E. SHAFRIR,
A simple test for myohemoglobinuria (myoglobinuria)
Journ. Am. Med. Assoc. CLXVII pages 453-454 24 Mai 1958

D.H. BOWDEN, S.H. JACKSON, N.F. WALKER
Acute recurrent Rhabdomyolysis (paroxysmal myohaemoglobinuria) Report of three cases and review of literature
Medicine XXXV pages 335-353 Décembre 1956

D. BUCHANAN, P.E. STEINER
Myoglobinuria with paralysis (Meyer-Betz disease) Report of a case
Arch. Neurol. Psych. LXVI pages 107-109 Juillet 1951

E.G.C. BYWATERS, J.H. DIBLE
Acute paralytic myohemoglobinuria in man
Journ. Path. Bacteriol. LV pages 7-15 1943

C.D. DELANGEN
Myoglobin and myoglobinuria
Acta Med. S and CXXIV pages 213 226 1946

T.E. FITZ
Familial paroxysmal paralytic myoglobinuria
West Virginia Med. Journ. LIII pages 264-270 Juillet 1957

R. FLEISCHER
Uber eine neue Form von Haemeglobinurie beim Menschen
Klin. Woch. XVIII pages 691-694 1881

J.E. GRUNER
Myoglobinurie humaine essentielle, histopathologie fine. Considérations sur la dégénérescence et la régénérescence musculaires
Soc. Anat. Paris Séance du 5 Janvier 1961

J.E. GRUNER
Myoglobinurie humaine essentielle
Soc. Méd. Strasbourg Séance du 18 mars 1961

H. HED
Familial form of paroxysmal myoglobinuria
Acta Med. Scandinavica 1955 suppl. 303 N° 1 et Nordisk Med. XXXV pages 1586-1588 Juillet 1957

H.R. HIPP, C.F. SHUKERS
Spontaneous myoglobinuria : report of a case with symptoms of myotonia
Ann. Int. Med. XLII p. 197-200 Janvier 1955

J.A. HOWENSTINE
Exertion induced myoglobinuria and hemoglobinuria. Simulation of acute glomerulonephritis
Journ. Am. Med. Assoc. CLXXIII pages 493-499 4 Juin 1960

F.L KREUTZER, L.A. STRAIT, W.J. KERR, M.K. HRENHOFF
Spontaneous myoglobinuria in man
Ann. Int. Med. LXXXI pages 249-259 Mars 1948

M. MASSON, J. CAMBIER
Les myoglobinuries paroxystiques
Presse Méd. LXX pages 1574-1576 30 Juin 1962

C.M. PEARSON, W.S. BECK, W.H. BLAHD
Idiopathic paroxysmal myoglobinuria
Lancet II pages 278-279 10 Aout 1957 et
Arch. Int. Med. XCIX pages 376-389 Mars 1957

P.J. PHILLIPPI, W.L. KENOYER
Idiopathic paroxysmal myoglobinuria
Journ. Am. Med. Assoc. CLXXII pages 907-908 27 Fév. 1960

L. REINER
Idiopathic paroxysmal myoglobinuria
Report of two cases and evaluation of syndrome
Arch. Int. Med. XCVII pages 537-550 Mai 1956

J.M. ROUILLARD, J. FRANTZ, N. MASIUS, B. NOEL, J. WILHEIM
Myoglobinurie humaine essentielle
Soc. Méd. Strasbourg 18 Mars 1961

F.E. SCHAAR
Paroxysmal myoglobinuria. Description of case and review of literature
Am. Journ. Dis. Child. LXXXIX pages 23-30 Janvier 1955

W.C. STAHL
March hemoglobinuria
Journ. Am. Med. Assoc. CLXIV pages 1458-1460 27 Juillet 1957

W.S. WHEBY
Idiopathic paroxysmal myoglobinuria
Am. Journ. Med. XXIX page 599 1960

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

pages

I. Introduction 17
II. Etude clinique 23
III. Etude anatomopathologique 30
IV. Etude étiopathogénique 35
V. Etude diagnostique 41
VI. Conclusions 47
VII. Bibliographie 49
Table des matières

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercie de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire audessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-